



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 136 298** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 35/32, A 01 N 1/02**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 98119222/14, 22.10.1998

(24) Effective date for property rights: 22.10.1998

(46) Date of publication: 10.09.1999

(98) Mail address:
127234, Moskva, ul. Dubki 4, kv. 53, Larionovu E.V.

(71) Applicant:
Ivanov Sergej Jur'evich,
Larionov Evgenij Viktorovich,
Novikov Sergej Viktorovich,
Tregubov Aleksej Alekseevich,
Akhundov Ibragim Jusifovich

(72) Inventor: Ivanov S. Ju.,
Larionov E.V., Novikov S.V., Tregubov
A.A., Akhundov I. Ju., Lomakin M.V., Savashchuk
D.A., Litvinenko A.N.

(73) Proprietor:
Ivanov Sergej Jur'evich,
Larionov Evgenij Viktorovich,
Novikov Sergej Viktorovich,
Tregubov Aleksej Alekseevich,
Akhundov Ibragim Jusifovich

(54) METHOD OF PREPARING TRANSPLANT "BIO-MATRIX IMPLANT-1" FOR STOMATOLOGY

(57) Abstract:

FIELD: medicine, stomatology. SUBSTANCE: method involves the preliminary bone sawing cut for blocks (size is 3 x 2 x 1 cm), making the through holes (size from 0.1 to 10 mm) in each block plane (at least one hole per cm²). Blocks are washed out, treated with the enzyme mixture consisting of 0.1-1% trypsin solution and 0.125-0.3% papain solution taken at the ratio 1:1 and then with the mixture of 1% solution of hydrogen peroxide and 1% ethanol solution

taken at the ratio 1:1. Then blocks are washed out and each block is filled with material consisting of di- and/or trivalent metal salts, collagen, alkyl-, carboxyalkyl- or hydroxyalkyl-derivatives of cellulose, sulfated glycosaminoglycans and water. Then the each osseous block is frozen, lyophilized and sterilized by irradiation at the dose 2.5 Mrad. EFFECT: increased degree of bone purification from fibrillar protein collagen, glycoproteins and glycolipids that are the specific indices of the tissue antigenicity. 1 ex



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 136 298⁽¹³⁾ C1
(51) МПК⁶ A 61 K 35/32, A 01 N 1/02

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 98119222/14, 22.10.1998
(24) Дата начала действия патента: 22.10.1998
(46) Дата публикации: 10.09.1999
(56) Ссылки: 1. SU 2106781 C1, 20.03.98. 2. SU 1572559 A, 23.06.90. 3. SU 1050682 A, 30.10.83. 4. SU 967476, 23.10.82. 5. Плотников Н.А. Костная пластика нижней челюсти, М., Медицина, 1979, с.26-38. 6. Способ получения костного трансплантата, В: ж. Новое в стоматологии, 1997, № 6(57), с.125.
(98) Адрес для переписки:
127234, Москва, ул.Дубки 4, кв.53, Ларионову Е.В.

(71) Заявитель:
Иванов Сергей Юрьевич,
Ларионов Евгений Викторович,
Новиков Сергей Викторович,
Трегубов Алексей Алексеевич,
Ахундов Ибрагим Юсифович
(72) Изобретатель: Иванов С.Ю.,
Ларионов Е.В., Новиков С.В., Трегубов
А.А., Ахундов И.Ю., Ломакин М.В., Савашук
Д.А., Литвиненко А.Н.
(73) Патентообладатель:
Иванов Сергей Юрьевич,
Ларионов Евгений Викторович,
Новиков Сергей Викторович,
Трегубов Алексей Алексеевич,
Ахундов Ибрагим Юсифович

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА "БИО-МАТРИКС ИМПЛАНТ I" ДЛЯ СТОМАТОЛОГИИ

(57) Реферат:
Изобретение относится к медицине, а более конкретно к стоматологии. Способ получения трансплантата для стоматологии, включающей предварительное распиливание кости на блоки размером 3 x 2 x 1 см, получение сквозных отверстий размером от 0,1 мм до 10 мм в каждой плоскости блока, не менее одного отверстия на 1 см², блоки отмывают, обрабатывают смесью ферментов, состоящей от 0,1 - 1% раствора трипсина и 0,125 - 0,3% раствора папаина, взятых в соотношении 1 : 1, затем в смеси 1% раствора перекиси водорода и 1% раствора этанола,

взятых в соотношении 1 : 1, отмывают и заполняют каждое отверстие блока материалом, состоящим из солей двух и/или трехвалентных металлов, коллагена, алкилпроизводных, или карбоксиалкилпроизводных, или гидроксиалкилпроизводных целлюлозы, сульфатированных гликозаминогликанов и воды, после чего костный блок замораживают, лиофилизируют и стерилизуют облучением дозой 2,5 Мрад. Техническим результатом является повышение степени очистки кости от фибриллярного белка коллагена гликопротеинов и гликолипидов, определяющих антигенность ткани.

RU 2 136 298 C1

RU 2 136 298 C1

Изобретение относится к медицине, а более конкретно к стоматологии, и может быть использовано в хирургической стоматологии при дентальной имплантации, в челюстно-лицевой хирургии, в ортопедии и травматологии.

Известен способ получения костного трансплантата путем обработки кости ферментом и растворами (Новое в стоматологии. № 97 (56) стр. 125 Заявка N1724206.).

Недостатком указанного способа является то, что он не приводит к очищению кости от белков, гликопротеинов и коллагенов.

Техническим результатом является повышение степени очистки кости от фибриллярного белка-коллагена и гликопротеинов и гликолипидов, определяющих антигенность ткани.

Технический результат достигается тем, что в способе получения трансплантата для стоматологии, включающем обработку кости ферментами, согласно изобретению предварительно кость распиливают на блоки размером 3x2x1 см, делают сквозные отверстия размером от 0,1 мм до 10 мм в каждой плоскости блока, не менее одного отверстия на см², блоки отмывают в 0,9% растворе натрия хлорида в течение 5-10 часов, обрабатывают сначала смесью ферментов, состоящей из 0,1 - 1% раствора трипсина и 0,125 - 0,3% раствора папаина, взятых в соотношении 1:1 в течение 10 - 12 часов при температуре 65°C и pH 6,5, а затем в смеси 1% раствора перекиси водорода и 1% раствора этанола, взятых в соотношении 1:1 в течение 10 - 12 часов, отмывают дистиллированной водой в течение 10 - 12 часов и заполняют каждое отверстие блока материалом, состоящим из солей двух и/или трехвалентных металлов, коллагена, алкилпроизводных или карбоксилалкил-производных или гидроксиалкилпроизводных целлюлозы, сульфатированных гликозаминогликанов и воды при следующем соотношении компонентов, мас. %:

- соли двух и/или трехвалентных металлов - 0,5 - 95
- коллаген - 0,5-95
- алкилпроизводные или карбоксилалкилпроизводные или гидроксиалкил-производные целлюлозы - 0,5 - 15
- сульфатированные гликозаминогликаны - 0,05-2
- вода очищенная - остальное,

после чего костный блок замораживают, лиофилизируют и стерилизуют облучением дозой 2,5 Мрад.

Введение в обработку кости смеси ферментов трипсина и папаина в указанных концентрациях позволяет провести полный гидролиз белков кости. (Трипсин, папаин-протеолитические ферменты гидролизуют белки животного происхождения. Диксон. М. Узбб. Э. Ферменты. Т.1М. Мир. 1982.). При этом концентрация трипсина находится в пределах 0,1 - 1%, поскольку при концентрации менее 0,1% он работает неэффективно (гидролизует менее 30% белков, входящих в состав костной ткани), а при концентрации выше 1%, распад белка не увеличивается. Для полноты гидролитического распада в способ введен

папаин, при этом концентрация папаина лежит в пределах от 0,125 до 0,3%. При концентрации папаина ниже 0,125% гидролизуются не все структурные белки, а при концентрации папаина выше 0,3% гидролиз не изменяется. Ферменты взяты в соотношении 1:1, что установлено экспериментально. Гидролиз идет при температуре 65°C и pH 6,5, в течение 10-12 часов, поскольку эти условия являются оптимальными для действия ферментов.

Затем обработку костных блоков проводят в 1%-растворе перекиси водорода и 1% растворе этанола, взятых в соотношении 1:1 в течение 10-12 часов, поскольку это позволяет максимально освободить ткань от липопротеинов и протеогликанов. При этом оптимальным соотношением является 1:1, так как выход указанных веществ является максимальным.

Далее костные блоки отмывают дистиллированной водой, для освобождения ткани от реагентов, как правило, время отмывки равно времени обработки в смеси перекиси и этанола.

После этого заполняют каждое отверстие блока материалом, состоящим из солей двух и/или трехвалентных металлов, коллагена, алкилпроизводных или карбоксилалкилпроизводных или гидроксиалкилпроизводных целлюлозы, сульфатированных гликозаминогликанов и воды при следующем соотношении компонентов, мас. %:

- соли двух и/или трехвалентных металлов - 0,5 - 95
- коллаген - 0,5 - 95
- алкилпроизводные или карбоксилалкилпроизводные или гидроксиалкилпроизводные целлюлозы - 0,5-15
- сульфатированные гликозаминогликаны - 0,05 - 2
- вода очищенная - остальное,

после чего костный блок замораживают, лиофилизируют и стерилизуют облучением дозой 2,5 Мрад.

Материал для заполнения костных блоков приготовлен по способу, указанному в з-ке N 98106088 "Биосовместимый материал для стоматологии "Биоимплант".

Пример 1. Кость быка отмывают проточной водой и распиливают на блоки размером 3x2x1 и делают сквозные отверстия в каждой плоскости блока не менее одного отверстия на 1 см². Затем блоки помещают в физиологический раствор и выдерживают в нем 10 часов.

После промывки блоков их заливают 1 литром раствора смеси ферментов 0,1% раствор трипсина и 0,125% раствор папаина, с pH 6,5 в соотношении 1:1 и инкубируют их в этом растворе в течение 12 часов. По окончании гидролиза блоки помещают в 1% раствор перекиси водорода и 1% раствор этанола (1:1) на 10 часов и после этого отмывают блоки дистиллированной водой 10 часов.

Приготовление материала для заполнения отверстий: 95 г сухого порошка гидроксиапатита смешивают с 0,20 г сухого коллагена и 0,2 г метилцеллюлозы и 0,1 г порошка сульфатированных гликозаминогликанов, остальное вода, перемешивают.

Полученным материалом заполняют отверстия в блоках. Блоки помещают в морозильную камеру с -20°C и после замораживания лиофильно высушивают. Каждый блок герметично упаковывают и стерилизуют гамма-облучением дозой 2,5 Мрад.

Формула изобретения:

Способ получения трансплантата для стоматологии, включающий обработку кости ферментами, отличающийся тем, что предварительно кость распиливают на блоки размером 3.2.1 см, делают сквозные отверстия размером от 0,1 до 10 мм в каждой плоскости блока, не менее одного отверстия на 1 см² блоки отмывают в 0,9%-ном растворе натрия хлорида в течение 5 - 10 ч, обрабатывают сначала смесью ферментов, состоящей из 0,1 %-ного раствора трипсина и 0,125-0,3%-ного раствора папаина, взятых в соотношении 1:1 в течение 10 - 12 ч при температуре 65°C и pH 6,5, а затем в смеси 1%-ного раствора перекиси водорода и 1%-ного раствора этанола, взятых в

соотношении 1:1 в течение 10-12 ч; отмывают дистиллированной водой в течение 10-12 ч и заполняют каждое отверстие блока материалом, состоящим из солей двух и/или трехвалентных металлов, коллагена, алкилпроизводных или карбоксилалкилпроизводных или гидроксилалкилпроизводных целлюлозы, сульфатированных гликозаминогликанов и воды, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

- | | |
|----|--|
| 5 | Соли двух и/или трехвалентных металлов |
| 10 | - 0,5 - 95 |
| | Коллаген - 0,5 - 95 |
| | Алкилпроизводные, или |
| | карбоксилалкилпроизводные, или |
| 15 | гидроксилалкилпроизводные целлюлозы - 0,5 - 15 |
| | Сульфатированные гликозаминогликаны - 0,05 - 2 |
| | Вода очищенная - Остальное |
| 20 | после чего костный блок замораживают, лиофилизируют и стерилизуют облучением дозой 2,5 Мрад. |

25

30

35

40

45

50

55

60